

## BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-88046

(P2002-88046A)

(43) 公開日 平成14年3月27日(2002.3.27)

(51) Int.Cl.	識別記号	FI	7-73-1 (参考)
C 07 C 259/06		C 07 C 259/06	4 C 034
B 01 J 31/02	1 0 1	B 01 J 31/02	1 0 1 Z 4 C 048
C 07 B 53/00		C 07 B 53/00	B 4 C 069
C 07 D 221/14		C 07 D 221/14	4 H 006
301/19		301/19	4 H 039

審査請求 未請求 請求項の数 9 OL (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-281042(P2000-281042)

(22) 出願日 平成12年9月14日(2000.9.14)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成12年3月15日  
 社団法人日本化学会発行の「日本化学会第78春季年会  
 (2000) 講演予稿集▲11」に発表

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72) 発明者 星野 雄二郎

愛知県名古屋市中千種区園山町1-14-2

常盤荘18号

(72) 発明者 山本 尚

愛知県名古屋市昭和区山手通1-17

ンポール山手B402

(74) 代理人 100107984

弁理士 廣田 雅紀

最終頁に続く

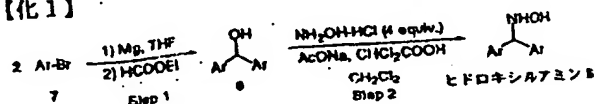
(54) 【発明の名称】 光学活性ヒドロキサム酸

(57) 【要約】

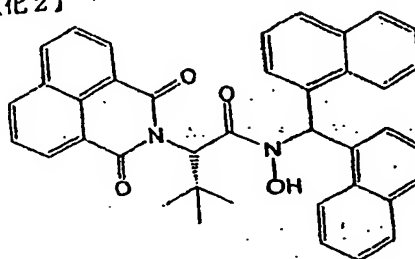
【課題】 不斉エポキシ化に適用触媒等の不斉酸化反応用触媒として有用な新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子、特にアミノ酸を主骨格とした新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子を提供すること。

【解決手段】 遊離のアミノ酸と、フタル酸、2,3-ジメチルマロン酸、2,3-ナフタレンジカルボン酸等のカルボン酸無水物とを反応させ、生成したアミノ酸のN上の保護基が形成されたアミノ酸と、ジアリールメチルヒドロキシルアミン等のヒドロキシルアミンとを反応させることによって、光学活性ヒドロキサム酸を製造する(化1参照)。例えば(化2)に示される光学活性ヒドロキサム酸をバナジウム触媒を用いるアリールアルコールの不斉エポキシ化反応に用いると、エポキシアルコール(96%; 95% ee)が高選択的に得られる。

【化1】



【化2】



(11)

特開2002-88046

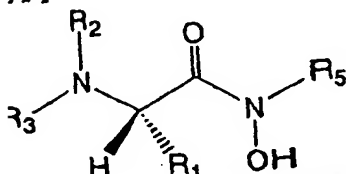
(2)

2

【請求項の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】



(1)

式(1)中、R<sub>1</sub>は官能基を含まない置換基を示し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は単独又は結合して窒素上の保護基を示し、R<sub>5</sub>は官能基を含まない置換基を示す。】で表される光学活性ヒドロキサム酸。

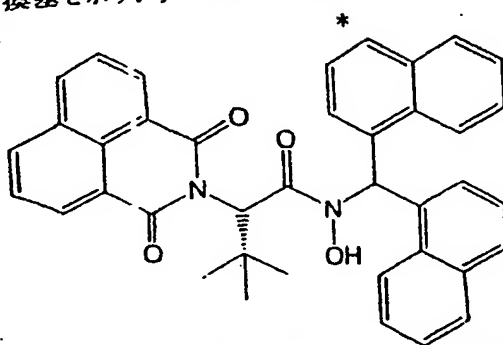
\*【請求項2】 R<sub>1</sub>が、置換基を有していてもよいC1～6のアルキル基であることを特徴とする請求項1記載の光学活性ヒドロキサム酸。

【請求項3】 R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が、隣接する窒素原子と共に環状イミド基を形成する基であることを特徴とする請求項1又は2記載の光学活性ヒドロキサム酸。

【請求項4】 R<sub>5</sub>が、ジアリールメチル基であることを特徴とする請求項1～3のいずれか記載の光学活性ヒドロキサム酸。

【請求項5】 下記式(II)

【化2】



(II)

で表されることを特徴とする光学活性ヒドロキサム酸。

【請求項6】 アミノ酸とカルボン酸無水物とを反応させ、生成したカルボン酸をカルボン酸クロライドに変換し、次いでこのカルボン酸クロライドとヒドロキシルアミンとを反応させることを特徴とする光学活性ヒドロキサム酸の製造方法。

【請求項7】 請求項1～6のいずれか記載の光学活性ヒドロキサム酸を有効成分とする不斉酸化反応用触媒。

【請求項8】 不斉酸化反応が不斉エポキシ化反応であることを特徴とする請求項7記載の不斉酸化反応用触媒。

【請求項9】 不斉エポキシ化反応が、バナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応であることを特徴とする請求項8記載の不斉酸化反応用触媒。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、不斉エポキシ化反応用触媒等の不斉酸化反応用触媒として有用な、アミノ酸を主骨格とした新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子に関する。

【0002】

【従来の技術】エナンチオ選択性合成に用いる新規で効果的なキラル触媒の開発は、合成有機化学において最近注目されている(Comprehensive Asymmetric Catalysis 1-111, 1999)。ヒドロキサム酸は、金属イオンに対する優れたリガンドであり、金属イオン検出の指標として用いられている(Chem. Rev. 23, 209, 1943)。1977年には、Sharplessらによって、ヒドロキサム酸が酸化に対して非常に抵抗力が高く、モリブデンイオ

ン及びバナジウムイオンに対して優れた結合性を有すると考えられることが報告された。この報告によると、VO(acac)<sub>3</sub>及びキラルヒドロキサム酸存在下でアリルアルコールの不斉エポキシ化が行われている(J. Am. Chem. Soc. 99, 1990, 1977, Aldrichim. Acta 12, 63, 1979, CHEMTECH 15, 692, 1985, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34, 1059, 1995)。しかし、この方法による動的リガンド交換方法や、リガンド減速によって、この種の触媒は実用化しうるレベルにまで達することがなかった(Chem. Ber./Recueil 130, 887, 1997, Synlett 8, 99, 2000)。本発明者らは最近、キラルバナジウム触媒によるアリルアルコールの不斉エポキシ化を報告(Org. Chem. 64, 338, 1999)し、バナジウムの酸化開始時における状態、ヒドロキサム酸の配位能、並びに金属結合部位及び酸化体間におけるπ作用若しくは立体反発等の、速度及びエナンチオ選択性の増加にキラルバナジウム錯体の特性の幾つかが重要な役割を果たしていることを明らかにした。

【0003】他方、コンビナトリアル・ケミストリーおよびその関連技術、周辺技術は、実験実施を超高速度化することで高機能物質・目的機能物質の探索や構造最適化を実現する新たな方法論として1990年代中期より急速な発展を見せている。その根幹は目的物質の「候補群」の構造や調整方法をいくつかのユニットの「組み合わせ(コンビネーション)」から構築するように予め設計・設定することで、多数候補化合物群を迅速調整し、それらの機能を効率よく評価することにある。これにより従

来と比較し3～4桁以上の試行錯誤的検討を実施しよう

(3)

特開2002-88046

4

というものである。このようなコンビナトリアル・ケミストリーを利用した均一系触媒開発も知られている（化学工業 2000年2月号59〜65頁）。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、不斉エポキシ化反応用触媒等の不斉酸化反応用触媒として有用な新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子、特にアミノ酸を主骨格とした新規な光学活性ヒドロキサム酸配位子を提供することにある。

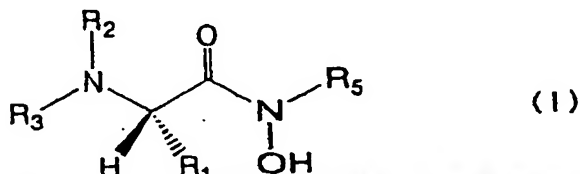
【0005】

【課題を解決するための手段】香月—Sharpless酸化は光学活性化合物を合成する有力な方法の一つである。本発明者らは光学活性ヒドロキサム酸ライブラリーを調製し、それらバナジウム錯体による不斉エポキシ化反応を検討した本発明者らによる前記キラルピナフチル修飾ヒドロキサム酸を用いたバナジウム触媒によるアリルアルコールの不斉エポキシ化方法を改良するべく鋭意研究し、コンビナトリアル及び関連技術（Curr. Opin. Chem. Biol. 3, 313, 1999, Comprehensive Asymmetric catalysis I-III 3, 1389）を用い、効果的な不斉エポキシ化用バナジウム触媒の同定を試み、ヒドロキサム酸耐性（hydroxamic acid-bearing）ピナフチル基を、リガンドライブラリー合成に適した新規α-アミノ酸ベースヒドロキサム酸に再構築し、非常に単純な構造を有する\*

\*キラルα-アミノ酸ベースヒドロキサム酸リガンドが、アリルアルコール不斉エポキシ化において効率的な触媒であることを見出し、本発明を完成するに至った。

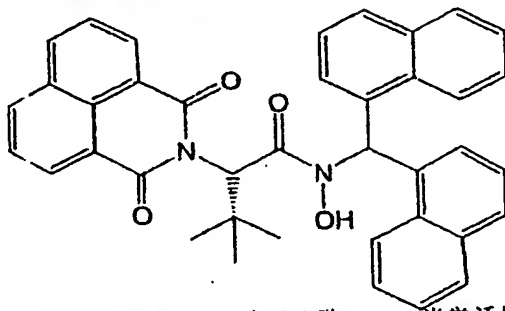
【0006】すなわち本発明は、下記一般式（1）

【化3】



【式（1）中、R<sub>1</sub>は官能基を含まない置換基を示し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は単独又は結合して空素上の保護基を示し、R<sub>4</sub>は官能基を含まない置換基を示す。】で表される光学活性ヒドロキサム酸（請求項1）や、R<sub>1</sub>が、置換基を有していてもよいC1〜6のアルキル基であることを特徴とする請求項1記載の光学活性ヒドロキサム酸（請求項2）や、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が、隣接する空素原子と共に環状イミド基を形成する基であることを特徴とする請求項1又は2記載の光学活性ヒドロキサム酸（請求項3）や、R<sub>4</sub>が、ジアリールメチル基であることを特徴とする請求項1〜3のいずれか記載の光学活性ヒドロキサム酸（請求項4）や、下記式（II）

【化4】



(II)

で表されることを特徴とする光学活性ヒドロキサム酸（請求項5）に関する。

【0007】また本発明は アミノ酸とカルボン酸無水物とを反応させ、生成したカルボン酸をカルボン酸クロライドに変換し、次いでこのカルボン酸クロライドとヒドロキシルアミンとを反応させることを特徴とする光学活性ヒドロキサム酸の製造方法（請求項6）や、請求項1〜6のいずれか記載の光学活性ヒドロキサム酸を有効成分とする不斉酸化反応用触媒（請求項7）や、不斉酸化反応が不斉エポキシ化反応であることを特徴とする請求項7記載の不斉酸化反応用触媒（請求項8）や、不斉エポキシ化反応が、バナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応であることを特徴とする請求項8記載の不斉酸化反応用触媒（請求項9）に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明の一般式（1）で表される

光学活性ヒドロキサム酸における、R<sub>1</sub>は官能基を含まない置換基を示し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は単独又は協働して空素上の保護基を示し、R<sub>4</sub>は官能基を含まない置換基を示す。ここで、官能基を含まない置換基とは、不斉エポキシ化反応を阻害する官能基、例えばスルフヒドリル基（-SH）アミノ基（-NH<sub>2</sub>）、カルボキシル基（-COOH）等の官能基を含まない置換基をいい、かかる官能基を含まない置換基としては、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいイミダゾールやインドールなどの複素環を有する基等を挙げる事ができ、またこれら化合物における置換基としては、アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、アリール基、ハロゲン原子、アジド基、カルボニル基、ニトリ

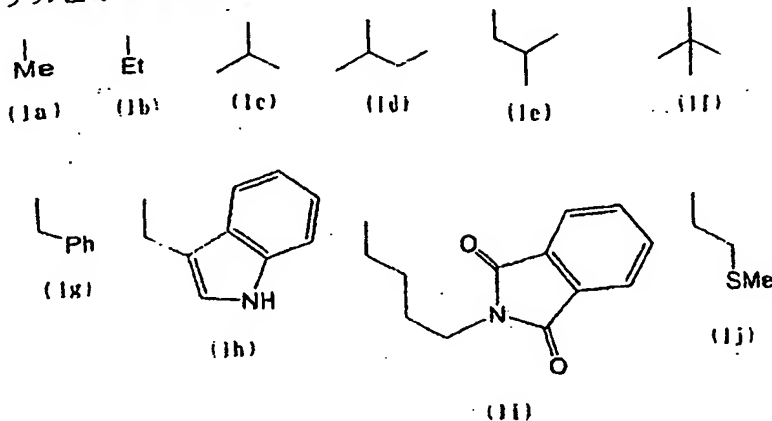
(4)

特開 2002-88046

5

5、等を例示することができる。

【0009】上記一般式 (1) における  $R_1$  としては、式に示されるアラニン (1a)、2-アミノ酪酸 (1b)、バリン (1c)、イソロイシン (1d)、ロイシン (1e)、tert-ロイシン (1f)、フェニルアラニン (1g)、リプトファン (1h)、リジン (1i)、メチオニン (1j) 等の各種アミノ酸の側鎖であるメチル基、エチル基、nor-プロピル基、iso-プロピル基、nor-ブチル基、tert-ブチル基等の置換基を有してもよい。



【0011】上記一般式 (1) における  $R_2$  及び  $R_3$  としては、同一又は異なって、アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、イミン基、スルホンアミド基、カルバメート基等を示す他、 $R_2$  及び  $R_3$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に芳香族性若しくは非芳香族性の環状基を形成してもよい。これら環状基としては、他の縮合環又は置換基を有してもよい。隣接する窒素原子と共に環状イミド基を形成する基を好適に例示することができる。隣接する窒素原子と共に環状イミド基を形成する基としては、具体的に、次式に示されるフタロイル基、4-メチルフタロイル

30

6  
\*い)のアルキル基の他、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシ基や、ベンジル基、フェネチル基等の置換基を有してもよいアルキル基を具体的に例示することができるが、これらの中でも、不斉エポキシ化反応における高いエナンチオ選択性を付与しうる1-ブチル基、ベンジル基等が好ましい。

【0010】

【化5】

(11)

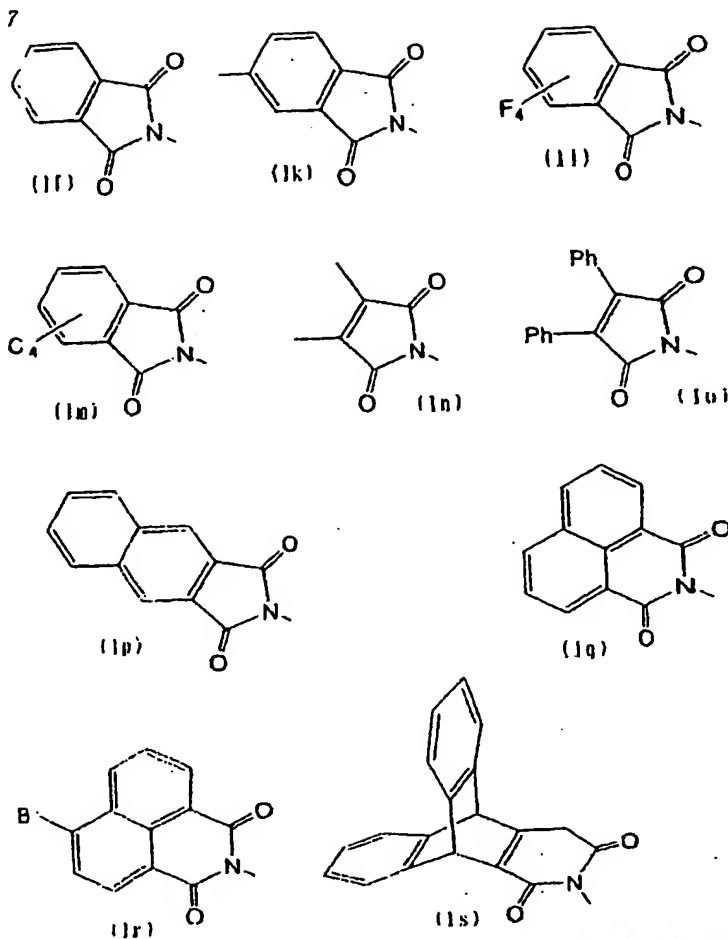
基、テトラフルオロフタロイル基、テトラクロロフタロイル基、2,3-ジメチルマロニル基、2,3-ジフェニルマロニル基、2,3-ナフタレンジカルボニル基、1,8-ナフタレンジカルボニル基、4-プロモ-1,8-ナフタレンジカルボニル基、2,3-(9H,10H-アントラ-9,10-ニル)マロニル基等を例示することができる。これらの中でも不斉エポキシ化反応における高いエナンチオ選択性を付与しうる2,3-ジフェニルマロニル基、1,8-ナフタレンジカルボニル基等が好ましい。

【0012】

【化6】

特開2002-88046

(5)



【0013】上記一般式(I)におけるR<sub>1</sub>としては、メチル基、エチル基、*no*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*nor*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等のアルキル基や、次式に示されるジフェニルメチル基、ビス(*o*-トリル)メチル基、ビス(*o*-イソプロピルフェニル)メチル基、ビス(3,5-ジ-(*t*-ブチル)フェニル)メチル基、ジ(ナフト-1-イル)メチル基、2,2'-エチレンジフェニルメチル基、ビス(2-メトキシナフト-1-イル)メチル基等の置換基を有してもよいアルキル基や、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のC1~6のアレコキシ基や、ベンジル基、フ

エネチル基等の置換基を有してもよいアラルキル基を例示することができるが、これらの中でも、不斉エポキシ化反応における高いエナント選択性を付与する次式で示されるジアリールメチル基、特にオルト位に置換基を有するビス(*o*-トリル)メチル基、ビス(2-メトキシナフト-1-イル)メチル基、ビス(*o*-イソプロピルフェニル)メチル基や、ジ(ナフト-1-イル)メチル基等が好ましい。

【0014】

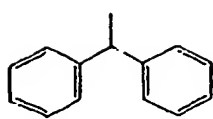
【化7】

(6)

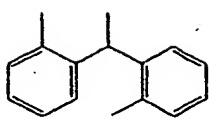
特開 2002-88046

9

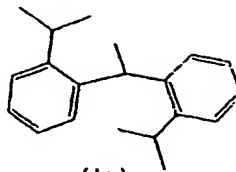
10



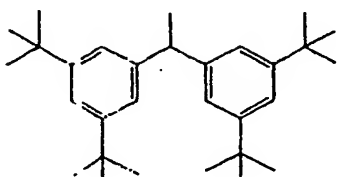
(Ic)



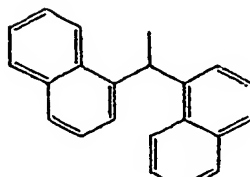
(Ii)



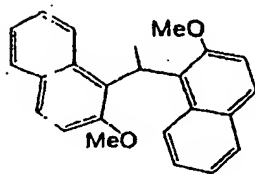
(Ib)



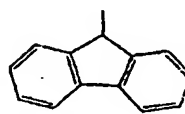
(Iv)



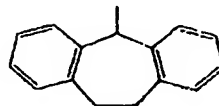
(Iw)



(Is)



(Iy)



(Iz)

【0015】本発明のアミノ酸を主成分とするヒドロキ  
 サム酸は有用な不斉配位子であり、この不斉配位子はア  
 ミノ酸（光学活性化合物）、アミノ酸の窒素上の保護基  
 （イミド型等の保護基）、そしてヒドロキシルアミン部分  
 の微調整可能な三部分に分割され、それぞれを変化させ  
 ることにより多数の類似した配位子を容易に合成するこ  
 とができるという、不斉配位子として重要な要素である  
 柔軟性を兼ね備えている。例えば、コンビナトリアル手  
 法を用いてバナジウム触媒を用いるアリールアルコールの  
 不斉エポキシ化反応等に最適なヒドロキシルアミン配位子  
 を探索することができ、触媒活性が高く、高いエナンチオ  
 選択性でアリールアルコールを不斉エポキシ化する光学  
 活性ヒドロキシルアミンを同定することができる。

【0016】不斉配位子の効果をみるため、次式に示さ  
 れたようなアリールアルコールのバナジウム触媒を用いる  
 不斉エポキシ化反応に応用し、エナンチオ選択性の評価  
 から最適な配位子を設計することができる。最適化する  
 ために、配位子のアミノ酸、アミノ酸の窒素上の保護基  
 及びヒドロキシルアミン三部分を種々変化させ、具  
 体的には、アミノ酸、保護基、ヒドロキシルアミン部分  
 と段階的に変化・検討していき、最終的に前記式 (II)  
 に示されるヒドロキシルアミン配位子等の、高収率かつ高エ  
 ナンチオ選択性を有するエポキシアルコールを得ること  
 ができる。最適化されたヒドロキシルアミン配位子を得るこ  
 とができる。

【0017】上記光学活性を有するヒドロキシルアミンは、  
 アミノ酸又はペプチドとカルボン酸無水物とを反応さ

せ、生成したカルボン酸をカルボン酸クロライドに変換  
 し、次いでこのカルボン酸クロライドとヒドロキシルア  
 ミンとを反応させることによって製造することができ、  
 本発明にはかかる光学活性ヒドロキシルアミンの製造方法に  
 より得られるヒドロキシルアミンも包含される。前記アミ  
 ノ酸としては、アラニン、2-アミノ酪酸、バリン、イソ  
 ロイシン、ロイシン、tert-ロイシン、フェニルアラニ  
 ン、トリプトファン、リジン、メチオニン、アルギニン  
 等の各種アミノ酸を例示することができ、前記ペプチド  
 としては上記アミノ酸を構成アミノ酸とするジペプチ  
 ド、トリペプチドを例示することができる。

【0018】また、前記カルボン酸無水物としては、例  
 えば、無水フタル酸、無水コハク酸、無水マレイン酸な  
 どの飽和又は不飽和脂肪族ジカルボン酸無水物、テトラ  
 ヒドロ無水フタル酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、(1,  
 2-シクロヘキサジカルボン酸無水物)、1, 2,  
 3, 4-シクロヘキサントラカルボン酸1, 2-無水  
 物などの飽和又は不飽和脂肪族性環状多価カルボン酸  
 無水物（脂環式多価カルボン酸無水物）、無水ヘット  
 酸、無水ハイミック酸などの橋かけ環状多価カルボン酸  
 無水物（脂環式多価カルボン酸無水物）、無水フタル  
 酸、テトラブromo無水フタル酸、テトラクロロ無水フタ  
 ル酸、無水ニトロフタル酸、無水トリメット酸、メチル  
 シクロヘキサトリカルボン酸無水物、無水ピロメリッ  
 ト酸、無水メリット酸、1, 8 ; 4, 5-ナフタレンテト  
 ラカルボン酸二無水物などの芳香族多価カルボン酸無水  
 物を例示することができ、フタル酸、4-メチルフタル

30

40

50

特開2002-88046

(7)

12

11  
酸、テトラフルオロフタル酸、テトラクロロフタル酸、  
2, 3-ジメチルマロン酸、2, 3-ジフェニルマロン  
酸、2, 3-ナフタレンジカルボン酸、1, 8-ナフタ  
レンジカルボン酸、4-ブロモ-1, 8-ナフタレンジ  
カルボン酸、2, 3-(9H, 10H-アントラ-9,  
10-ニル)マロン酸を好適に例示することができる。

【0019】前記ヒドロキシシアミンとしては特に制限  
されるものではないが、アリールハライドと蟻酸エチル  
(HCOOEt)とを反応させて得られるジアリールア  
ルコールに、ヒドロキシシアミン塩酸塩(NH<sub>2</sub>OH・HCl)を反応させることにより得ることができるジア  
リールメチルヒドロキシシアミンが好ましく、具体的に  
は、ビス(0-トリル)メチルヒドロキシシアミン、ビス(2-イソプロピルフェニル)メチルヒドロキシシア  
ミン、ビス(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル)メ  
チルヒドロキシシアミン、ジ(ナフサ-1-yl)メチル  
ヒドロキシシアミン、ビス(2-メトキシナフサ-1-yl)  
メチルヒドロキシシアミン、2, 2'-エチレンジ  
フェニルヒドロキシシアミンを好適に例示することがで  
きる。

【0020】本発明の不斉還元反応用触媒は、光学活性  
ヒドロキサム酸を有効成分とするものであればどのよう  
なものでもよく、かかる不斉還元反応としては、不斉エ  
ポキシ化反応等を挙げることができる。本発明の光学活  
性ヒドロキサム酸は、上記不斉エポキシ化反応の中で  
も、バナジウム触媒を用いたアリールアルコールの不斉エ  
ポキシ化反応に好適に用いることができる。

【0021】

【実施例】以下本発明を実施例に基づいて詳細に説明す  
るが、本発明の技術的範囲はかかる実施例により何ら制  
限されるものではない。

実施例1【分析方法及び材料】

赤外線スペクトルは、Shimadzu FTIR-91  
00で測定した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、Varia  
n Gemini-300(300MHz)分光計で記録  
した。<sup>1</sup>H NMRの化学的置換は、内標準(0ppmに  
おけるテトラメチルシラン)に比例するダウンフィールド  
ppmで表わした。分解パターンは、一重項をs、二  
重項をd、三重項をt、四重項をq、多重項をm、プロ  
ードピークをbrとして示した。<sup>13</sup>C NMRスペクト  
ルは、Varian Gemini-300(75MHz)  
分光計で測定し、内標準(77.0ppmにおけるCD  
Cl<sub>3</sub>)としての溶剤を用いたppmで表わした。<sup>1</sup>H  
V NMRスペクトルは、Varian Gemini-  
300(79MHz)分光計で測定し、外標準(0pp  
m)としてのVOCl<sub>3</sub>と比較したppmで表わした。  
気液クロマトグラフィー(GLC)分析は、フレイムイオ

ン化検出器及びβ-TA(0.25mm×25m)の毛  
管カラムを備えたShimadzu GC-17A機器  
で、キャリアガスとしての窒素を使用して行った。高  
度液体クロマトグラフィー(HPLC)分析は、Shim  
adzu LC-10AD機器とSPD-M10A UV検  
出器でキラルの静止カラム(DaiceI, AS又はO  
DIP-100デジタル偏光計で測定した。実験は全  
てオープンで乾燥させたガラス機器中でマグネチックス  
ターラーを用いて行われた。反応生成物は、シリカゲル  
E. Merck 9385又はシリカゲル60エキストラ  
ピュア上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し  
た。薄層クロマトグラフィー(TLC)分析をMerck  
プレコートTLC板(シリカゲル60GF254, 0.  
25mm)にて行った。微量分析は、名古屋大学農学部  
にて実施した。

【0022】トルエン及びジクロロメタン(CH<sub>2</sub>Cl  
<sub>2</sub>)は、4Åモレキュラーシーブ(MS)で保存し  
た。N, Nジイソプロピルエチルアミン(i-Pr<sub>2</sub>NE  
t)は、KOHペレットで保存した。VO(O-i-Pr)  
及び78%のtert-ブチルハイドロパーオキシ  
ド(TBHP)は、High Purity Chemicals及びKatay  
ama Chemicalsからそれぞれ購入した。α-アミノ酸、酸  
無水物、及び単純化学製品は、購入したものを使用し  
た。アリールアルコール等は、以前分離・同定したものを  
用いた。これらは他でも引用している。ジフェニルメチ  
ルヒドロキシシアミン及び9-フルオレニルヒドロキシ  
ルアミンは、文献(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1; 643,  
1979)記載の方法に従って作製した。

【0023】実施例2(アミノ酸由来のヒドロキサム酸  
配位子の合成)

アミノ酸を主骨格とするヒドロキサム酸配位子を以下の  
反応式により合成した。

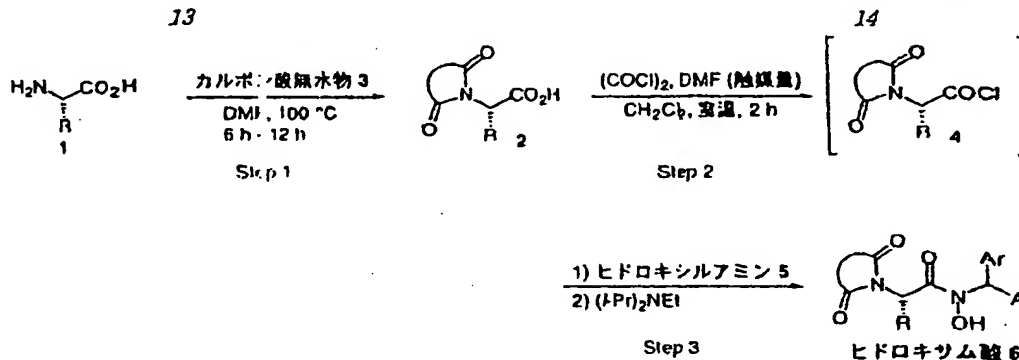
<Step 1> 各種アミノ酸[1](3mmol)とカ  
ルボン酸無水物[3](3.3mmol)をDMF(1.  
5mL)に溶解させ、100℃で6時間から12時間攪  
拌し、反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルを使  
って分液ロートに移し、水で数回有機溶媒を洗浄した。  
有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレ  
ーターを使って溶媒を留去し、ヘキサンを加えて固体を  
析出させることにより粗生成物[2]を得た。また、必要  
に応じてカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキ  
サン=1:2)を用いて精製を行った。収率は27~1  
00%であった。

【0024】

【化8】

(8)

特開2002-88046



【0025】＜Step 2と3＞ カルボン酸[2] (1.0 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、オキサリクロライド (1.5 equiv) と DMF (触媒量、～0.01 mL) を加え、室温で2時間攪拌した後、溶媒をアスピレーターで留去し、真空ポンプを用いて十分溶媒を留去することによりカルボン酸クロライド[4]を粗生成物として得た。続いて、このカルボン酸クロライド[4]をジクロロメタン (10 mL) に溶かし、そこへヒドロキシルアミン[5] (0.9 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を室温に加え、1時間から2時間攪拌したところでエチルジイソプロピルアミン (0.9 mmol) を加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液に流し込み有機層を分離し、さらに水層から有機化合物をジクロロメタンで抽出し、前記有機層と抽出液との混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて有機層を乾燥させ、コタリーエバポレーターを使って溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 エキストラピニア) を用いて精製し、ヒドロキサム酸[6]を収率～10%で得た。次いで、適当な溶媒を用いて純ヒドロキサム酸を再結晶化した。

【0026】上記アミノ酸[1]としては、アラニン (1a)、2-アミノ酪酸 (1b)、バリン (1c)、イソロイシン (1d)、ロイシン (1e)、tert-ロイシン (1f)、フェニルアラニン (1g)、トリプトファン (1h)、リジン (1i)、メチオニン (1j) を用い、カルボン酸無水物[3]としては、無水フタル酸 (PhI)、無水4-メチルフタル酸 (1k)、無水テトラフルオロフタル酸 (1l)、無水テトラクロロフタル酸 (1m)、無水2,3-ジメチルマロン酸 (1n)、無水2,3-シフェニルマロン酸 (1o)、無水2,3-ナフタレンジカルボン酸 (1p)、無水1,8-ナフタレンジカルボン酸 (1q)、無水4-プロモ-1,8-ナフタレンジカルボン酸 (1r)、無水2,3-(9H,10H-アントラ-9,10-ニル) -1,8-ナフタレンジカルボン酸 (1s) を用いた。各種アミノ酸[1]と各種カルボン酸無水物[3]との反応生成物である各種N-ジアシルアミノ酸[3]の物性を以下に示す。

【0027】2-1 N-ジアシルアミノ酸

フタロイル-アラニン (PhI(Ala)) : <sup>1</sup>H NMR (300

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85-7.92 (m, 4H, Ar-H), 4.86 (q, J=7.2 Hz, 1H, CHCO), 1.54 (d, J=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr) 3250, 3000, 2923, 1779, 1759, 1721, 1709, 1611, 1468, 1395, 1076, 884, 722 cm<sup>-1</sup>.

【0028】フタロイル-2-アミノ酪酸 (PhI(Asp)) : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86-7.93 (m, 4H, Ar-H), 4.65 (dd, J=5.1, 10.2 Hz, 1H, CHCO), 2.00-2.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.83 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr) 3631, 3237, 2977, 1771, 1755, 1721, 1701, 1613, 1466, 1395, 1084, 901, 723 cm<sup>-1</sup>.

【0029】フタロイル-バリン (PhI(Val)) : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87-7.94 (m, 4H, Ar-H), 4.44 (d, J=7.8 Hz, 1H, CHCO), 2.56 (m, J=7.8 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4, 167.7, 134.3, 131.5, 123.6, 57.5, 28.4, 20.9, 19.5; IR (KBr) 3250, 2969, 1773, 1761, 1713, 1694, 1611, 1468, 1399, 1075, 905, 731 cm<sup>-1</sup>.

【0030】フタロイル-イソロイシン (PhI(Ile)) : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86-7.93 (m, 4H, Ar-H), 4.49 (d, J=8.1 Hz, 1H, CHCO), 2.36 (br s, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.40-1.50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 0.90-1.00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.7, 167.7, 134.3, 131.5, 123.6, 56.9, 34.3, 25.8, 16.8, 10.9; IR (KBr) 3247, 2967, 293



特開2002-88046

(9)

15

0, 1771, 1763, 1717, 1698, 1694, 1611, 1468, 1401, 1194, 907, 731 cm<sup>-1</sup>.

[0031] フタロイル-ロイシン (Phl(Leu)) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86-7.92 (m, 4H, Ar-H), 4.77 (dd, J=4.5, 11.4 Hz, 1H, CHCO), 2.16 (ddd, J=4.2, 11.7, 15.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.83 (ddd, J=4.5, 10.2, 14.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.37-1.21 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 0.85 (t, J=5.4 Hz, 6H); IR (KBr) 3025, 2965, 2936, 1779, 1728, 1713, 1611, 1466, 1387, 1289, 1173, 930, 718 cm<sup>-1</sup>.

[0032] フタロイル-tert-ロイシン (Phl(Tle)) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87-7.94 (m, 4H, Ar-H), 4.48 (s, 1H, CHCO), 1.09 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr) 3248, 2967, 1773, 1757, 1715, 1613, 1468, 1391, 1333, 1217, 1150, 913, 718 cm<sup>-1</sup>.

[0033] フタロイル-フェニルアラニン (Phl(Ph)) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77-7.79 (m, 2H, Ar-H), 7.68-7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.20 (m, 5H, Ar-H), 5.21 (t, J=8.9 Hz, CHCO), 3.60 (d, J=8.9 Hz, CH<sub>2</sub>); IR (KBr) 3276, 2924, 1773, 1752, 1705, 1696, 1611, 1399, 1347, 1219, 1200, 1103, 1075, 943, 723 cm<sup>-1</sup>.

[0034] フタロイル-トリプトファン (Phl(Trp)) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.72 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 4H, Ar-H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.96-7.01 (2つのピークは重なっていた, 2H, Ar-H), 6.88 (t, J=7.5 Hz, 1H, Ar-H), 5.09 (dd, J=6.6, 9.3 Hz, 1H, CHCO), 3.53-3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); IR (KBr) 3416, 2921, 1775, 1709, 1617, 1393, 1358, 1194, 1107, 945, 720 cm<sup>-1</sup>.

[0035] フタロイル-リジン (Phl(Lys)) (phthaloyl) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 (s, 4H, Ar-H), 7.77-7.79 (m, 4H, Ar-H), 4.70 (t, J=7.8 Hz, 1H, CHCO), 3.50 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.93 (q, J=

8.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 1.50-1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.23 (quintet, J=7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).  
[0036] フタロイル-メチオニン (Phl(Met)) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86-7.93 (m, 4H, Ar-H), 4.93 (t, J=7.5 Hz, 1H, CHCO), 2.46-2.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32-2.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr) 3220, 2919, 1779, 1748, 1703, 1468, 1395, 1211, 1169, 1103, 947, 722 cm<sup>-1</sup>.

[0037] 4-メチルフタロイル-tert-ロイシン (4-methylphthaloyl-Tle) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, J=7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (s, 1H, Ar-H), 7.53 (dd, J=0.3, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 4.71 (s, 1H, CHCO), 2.51 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

[0038] テトラフルオロフタロイル-tert-ロイシン (3,4,5,6-Tetrafluorophthaloyl-Tle) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.68 (s, 1H, CHCO), 1.19 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

[0039] テトラクロロフタロイル-tert-ロイシン (3,4,5,6-Tetrachlorophthaloyl-Tle) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.72 (s, 1H, CHCO), 1.19 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

[0040] 2,3-ジメチルマロニル-tert-ロイシン (2,3-Dimethylmaloyl-Tle) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.52 (s, 1H, CHCO), 1.99 (s, 6H, CH<sub>2</sub>C=C), 1.12 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C).

2,3-Diphenylmaloyl-Tle : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.51 (m, 5H, Ar-H), 7.35-7.39 (m, 5H, Ar-H), 4.70 (s, 1H, CHCO), 1.21 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

[0041] 2,3-ナフタレンジカルボニル-tert-ロイシン (2,3-Naphthalenedicarbonyl-Tle) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (s, 2H, Ar-H), 8.08-8.10 (m, 2H, Ar-H), 7.70-7.74 (m, 2H, Ar-H), 4.84 (s, 1H, CHCO), 1.22 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

[0042] 1,8-ナフタレンジカルボニル-tert-ロイシン (1,8-Naphthalenedicarbonyl-Tle) : <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (dd, J=6.9, 11.7 Hz, 2H, Ar-H), 8.24 (d, J=8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.77 (t, J=7.5 Hz, 2H, Ar-H), 5.62

(10)

特開2002-88046

17

(s, 1H, CHCO), 1.21 (s, 9H, C<sub>13</sub>).  
 【0043】4-ブromo-1,8-ナフタレンジカルボ  
 ン酸-tert-ロイシン (4-Bromo-1,8-naphthalenedicarbo  
 yl-Tle): <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60-8.72 (2つのピークに重なっていた, 2  
 H, Ar-H), 8.40-8.48 (m, 1H, Ar  
 -H), 8.08 (d, J=8.9Hz, 1H, Ar-  
 H), 7.87 (t, J=7.8Hz, 1H, Ar-  
 H), 5.59 (s, 1H, CHCO), 1.20  
 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

【0044】2,3-(9H,10H-アントラー9,  
 10-ニル) マロニル-tert-ロイシン (9,10-Dihydro-  
 9,10-ethenoanthracene-11,12-dicarboxyl-Tle): <sup>1</sup>H  
 NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.  
 46 (m, 4H, Ar-H), 6.99-7.08  
 (m, 4H, Ar-H), 5.71 (d, J=9.0H  
 z, 2H, CHAr), 4.63 (d, J=9.3H  
 z, CHCO), 1.02 (s, 9H CH<sub>3</sub>).

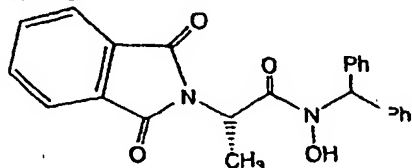
【0045】2-2 ヒドロキサム酸の調製

ヒドロキサム酸 (1a); Ph t<Ala-N (OH)  
 (CHPh<sub>2</sub>) の調製

Step 2と3>に従い, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のPh t  
 <Ala-Clの0.1M溶液10mLにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中  
 のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.2M溶液  
 4.5mLを添加した。反応混合物を1時間攪拌し i-Pr<sub>2</sub>  
 NEt (0.21mL, 1.2mmol) で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー  
 (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により白い固  
 体のPh t<Ala-N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) (1a) を  
 得た。ヒドロキサム酸 (1a) をエチルアセテート/ヘキ  
 サン (99mg, 25%) からの再結晶化によりさらに  
 精製した。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:  
 1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR (30  
 0MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.80 (フタロ  
 イル上でbr d, 4H, Ar-H) 7.18-7.4  
 0 (br s, 11H, Ar-H及びOH), 5.39  
 (q, J=7.8Hz, 1H, CH), 1.80 (br  
 s, 3H, CH<sub>3</sub>): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 71.9  
 9; H, 5.03; N, 7.00

【0046】

【化9】



(1a)

【0047】ヒドロキサム酸 (1b); Ph t<Abu-  
 N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) 1bの調製

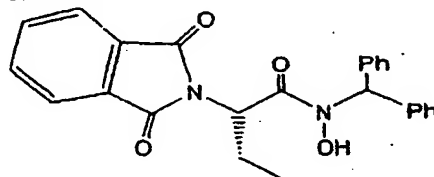
前記<Step 2と3>に従い, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の (S)

18

-N-フタロイル-2-アミノブチリル塩化物の0.1M溶  
 液10mLにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4mL) 中のジフェニルメチ  
 ルヒドロキシルアミン (159mg, 0.8mmol)  
 の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌し i-Pr<sub>2</sub>  
 NEt (0.21mL, 1.2mmol) で冷却した。  
 30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチル  
 アセテート/ヘキサン=1:5) により固体状のPh t  
 <Abu-N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) (1b) を得た。ヒド  
 ロキサム酸 (1b) をさらにエチルアセテート/ヘキサン  
 (81mg, 24%) からの再結晶化によって精製する  
 こともできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=  
 1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR  
 (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82 (br s, 4  
 H, Ar-H), 7.17-7.32 (m, 10H, A  
 r-H), 6.77 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 5.20  
 (q, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.33 (br-s, 1H,  
 CH<sub>2</sub>), 0.94 (t, J=7.5Hz, CH<sub>3</sub>): C  
 25H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 72.45; H, 5.35; N,  
 6.7; 検出: C, 72.42; H, 5.26; N,  
 6.73

【0048】

【化10】



(1b)

【0049】ヒドロキサム酸 (1c); Ph t<Val-  
 N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) の調製

前記<Step 2と3>に従い, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のPh t  
 <Val-Clの0.1M溶液10mLにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 (4mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン  
 (159mg, 0.8mmol) の溶液を添加した。反  
 応混合物を1時間攪拌し i-Pr<sub>2</sub>NEt (0.21m  
 L, 1.2mmol) で冷却した。30分後、抽出及び  
 カラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサ  
 ン=1:5) により固体状のPh t<Val-N (O  
 H) (CHPh<sub>2</sub>) (1c) を得た。ヒドロキサム酸 (1  
 c) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (190m  
 g, 56%) からの再結晶化によって精製すること  
 もできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:  
 2, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.29; <sup>1</sup>H NMR (300M  
 Hz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.83 (br s, 4H, Ar-  
 H), 7.07-7.30 (m, 10H, Ar-H),  
 6.79 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 4.92 (s, 1  
 H, CHCO), 2.75/2.87 (m, 1H, CH  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.06 (d, J=6.6Hz, 3H,  
 CH<sub>3</sub>), 0.84 (d, J=6.9Hz, 3H, C  
 H<sub>3</sub>): C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 72.88; H, 5.6

(11)

特開2002-88046

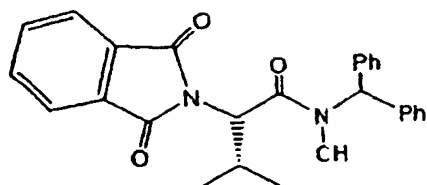
20

19

5; N, 6. 54; 検出: C, 72. 87; H, 5. 5  
8; N, 6. 56

【0050】

【化11】



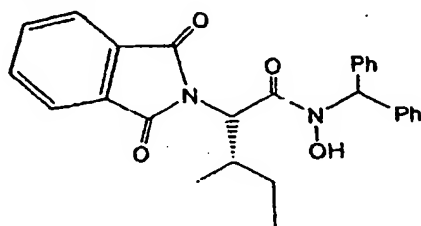
(1c)

【0051】ヒドロキサム酸 (1d); Ph t < I l e - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のPh t < I l e - Cl の0. 1 M 溶液10 mL にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (159 mg, 0. 8 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌し i - Pr<sub>2</sub>NEt (0. 21 mL, 1. 2 mmol) で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1: 5 後に1: 3) により固体状のPh t < I l e - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) (1d) を得た。ヒドロキサム酸 (1d) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (171 mg, 48%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1: 5, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0. 09; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7. 82 (br s, 4H, Ar-H), 7. 07-7. 40 (m, 10H, Ar-H), 6. 80 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 5. 02 (d, J=9. 0 Hz, CHCO), 2. 64 (br s, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1. 37 (br s, 1H, CH<sub>2</sub>), 1. 26 (br s, 1H, CH<sub>2</sub>), 1. 02 (d, J=9. 6 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 0. 86 (t, J=8. 4 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 73. 28; H, 5. 92; N, 6. 33; 検出: C, 73. 29; H, 5. 79; N, 6. 31

【0052】

【化12】



(1d)

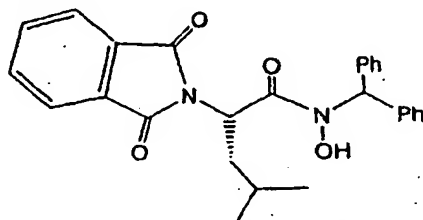
【0053】ヒドロキサム酸 (1e); Ph t < Leu - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のPh t < Leu - Cl の0. 1 M 溶液10 mL にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (159 mg, 0. 8 mmol) の溶液を添加した。反

応混合物を1時間攪拌し i - Pr<sub>2</sub>NEt (0. 19 mL, 1. 1 mmol) で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1: 6) により固体状のPh t < Leu - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) (1e) を得た。ヒドロキサム酸 (1e) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (199 mg, 56%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1: 1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0. 49; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 73. 28; H, 5. 92; N, 6. 33; 検出: C, 73. 31; H, 5. 74; N, 6. 25

【0054】

【化13】



(1e)

【0055】ヒドロキサム酸 (1f); Ph t < T l e - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) の調製

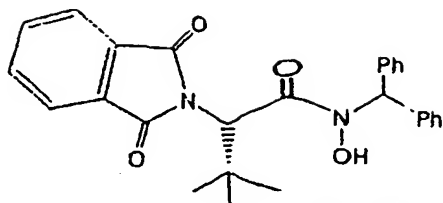
前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のPh t < T l e - Cl の0. 1 M 溶液10 mL にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (159 mg, 0. 8 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌し i - Pr<sub>2</sub>NEt (0. 19 mL, 1. 1 mmol) で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1: 9) により固体状のPh t < T l e - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) (1f) を得た。ヒドロキサム酸 (1f) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (146 mg, 41%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1: 9, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0. 08; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7. 82 (br s, 4H, Ar-H), 7. 16-7. 28 (m, 10H, Ar-H), 6. 78 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 4. 96 (s, 1H, CHCO), 1. 14 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 73. 28; H, 5. 92; N, 6. 33; 検出: C, 73. 27; H, 5. 85; N, 6. 25

【0056】

【化14】

50

21



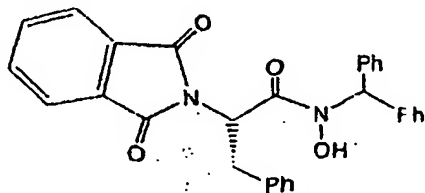
(1f)

【0057】ヒドロキサム酸 (1g) : Ph t < Tle - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のPh t < Phe - Clの0.1 M溶液25 mLにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (399 mg, 2.0 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌し i-Pr<sub>2</sub>NEt (0.44 mL, 2.5 mmol) で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:4) により固体状のタイトル化合物を得た。ヒドロキサム酸 (1g) をさらにメタノール (604 mg, 63%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:3, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.10; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82 (b, s, 4H, Ar-H), 7.06-7.28 (m, 10H, Ar-H), 6.8 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 4.96 (s, 1H, CHCO), 1.14 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 75.61; H, 5.08; N, 5.88; 検出: C, 75.59; H, 5.05; N, 5.80

【0058】

【化15】



(1g)

【0059】ヒドロキサム酸 (1h) : Ph t < Trp - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のPh t < Trp - Clの0.1 M溶液1 mLにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (159 mg, 0.8 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌し i-Pr<sub>2</sub>NEt で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:3) により固体状のPh t < Trp - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) (1h) を得た。ヒドロキサム酸 (1h) をさらにメタノール (51 mg, 12

(12)

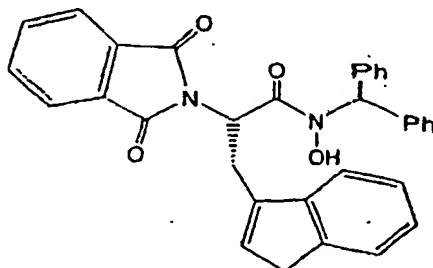
特開2002-88046

22

%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.22; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.72 (s, 4H, Ar-H), 7.58 (d, J=6.7 Hz, Ar-H), 7.21-7.32 (m, 12H, Ar-H), 6.88-7.05 (m, 3H, Ar-H), 6.84 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 5.74 (dd, J=5.1, 10.8 Hz, 1H, CHCO), 3.82-3.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C), 3.62-3.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 74.55; H, 4.89; N, 8.15

【0060】

【化16】



(1h)

【0061】ヒドロキサム酸 (1i) : Ph t < Lys (フタロイル) - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のPh t < Lys (フタロイル) - Clの0.1 M溶液10 mLにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミン (159 mg, 0.8 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を1時間攪拌し i-Pr<sub>2</sub>NEt で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状のPh t < Lys (フタロイル) - N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) (1i) を得た。ヒドロキサム酸 (1i) をさらにメタノール (95 mg, 20%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.19; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.74-7.78 (m, 10H, Ar-H), 7.45 (m, 1H, Ar-H), 7.10-7.36 (m, 7H, Ar-H), 6.74 (br s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 5.28 (q, J=4.5 Hz, CHCO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ. 予想される分析: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 71.54; H, 4.97; N, 7.15; 検出: C, 69.53; H, 4.59; N, 6.86

【0062】

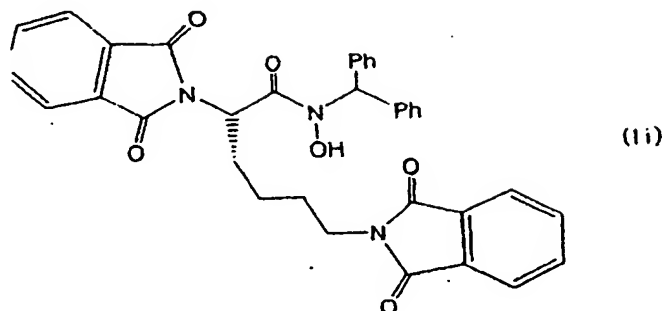
【化17】

特開2002-88046

24

(13)

23

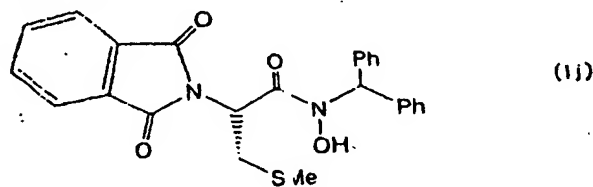


【0063】ヒドロキサム酸 (1j) ; Ph1<Met-N(OH)(CHPh2) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のPh1<Met-Clの0.1M溶液1.0mLにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し、Pr<sub>2</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー（エチルアセテート/ヘキサン=1:5）により固体状のPh1<Met-N(OH)(CHPh2) (1j)を得た。ヒドロキサム酸 (1j) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (81mg, 24%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.81-7.84 (m, 4H, Ar-H), 7.15-7.35 (m, 10H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, CHPh), 5.56 (dd, J=4.2, 9.0Hz, 1H, CHCO), 2.46-2.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.05 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ. : C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S : C, 67.81; H, 5.25; N, 6.08; 検出: C, 67.81; H, 5.19; N, 6.05

【0064】

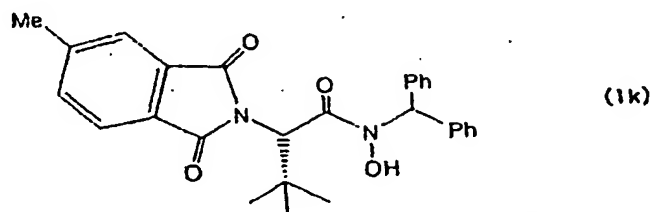
【化18】



\* 【0065】ヒドロキサム酸 (1k) ; 4-メチルフタロイル-Tle-N(OH)(CHPh2) の調製  
前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の4-メチルフタロイル-Tle-Clの0.1M溶液1.0mLにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL室温にて添加した。反応混合物を1時間攪拌し、Pr<sub>2</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー（エチルアセテート/ヘキサン=1:2）により固体状の4-メチルフタロイル-Tle-N(OH)(CHPh2) (1k)を得た。ヒドロキサム酸 (1k) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.61-7.71 (m, 3H, Ar-H), 7.03-7.30 (m, 10H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, CHPh2), 4.93 (s, 1H, CHCO), 2.53 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : C, 73.66; H, 6.18; N, 6.14; 検出: C, 73.67; H, 6.13; N, 6.16

【0066】

【化19】



【0067】ヒドロキサム酸 (1l) ; 3, 4, 5, 6-テトラフルオロフタロイル-Tle-N(OH)(CH

Ph2) の調製

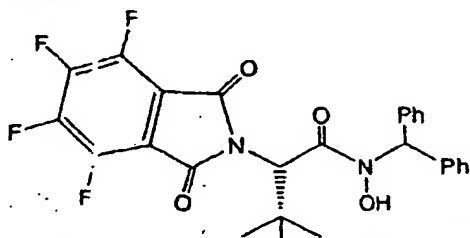
前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の3,

(14)

特開2002-88046

25

4, 5, 6-テトラフルオロフタロイル-Tle-Cl  
の0.1M溶液10mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のジフ  
ェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.  
5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し1-Pr<sub>2</sub>N  
Etで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグ  
ラフィ(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により  
固体状の3, 4, 5, 6-テトラフルオロフタロイル-  
Tle-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>)(II)を得た。ヒドロ  
キシサム酸(II)をさらにエチルアセテート/ヘキサン  
(99mg, 25%)からの再結晶化によって精製する\*10



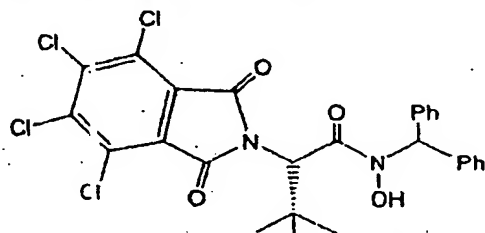
(II)

【0069】ヒドロキシサム酸(Im) 3, 4, 5, 6-  
テトラクロロフタロイル-Tle-II(OH)(CHPh<sub>2</sub>)の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の3,  
4, 5, 6-テトラクロロフタロイル-Tle-Clの  
0.1M溶液10mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>内のジフ  
ェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5  
mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し1-Pr<sub>2</sub>N  
Etで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグ  
ラフィ(エチルアセテート/ヘキサン=1:2)により  
固体状の3, 4, 5, 6-テトラクロロフタロイル-T  
le-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>)(Ia)を得た。ヒドロ※

\*こともできる。TLC(エチルアセテート/ヘキサン=  
1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR  
(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, J=  
7.2Hz, 2H, Ar-H), 7.13-7.36  
(m, 8H, Ar-H), 6.74 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>),  
4.55 (s, 1H, CHCO), 1.14  
(s, 9H, CH<sub>3</sub>). : C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; C, 6  
3.03; H, 4.31; N, 5.45  
【0068】  
【化20】

※キシサム酸(Im)をさらにエチルアセテート/ヘキサン  
(99mg, 25%)からの再結晶化によって精製する  
こともできる。TLC(エチルアセテート/ヘキサン=  
1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR  
(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.09-7.32  
(m, 10H, Ar-H), 6.76 (s, 1H, CH  
Ph<sub>2</sub>), 4.94 (s, 1H, CHCO), 1.15  
(s, 9H, CH<sub>3</sub>). : C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; C, 5  
5.88; H, 3.82; N, 4.83; 検出: C, 5  
2.86; H, 3.50; N, 4.27  
【0070】  
【化21】



(Im)

【0071】ヒドロキシサム酸(Im); 2, 3-ジメチル  
マロニル-Tle-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>)の調製

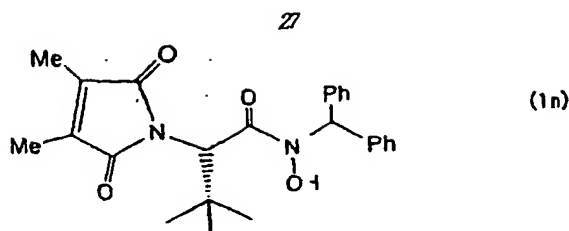
前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の2, 3-  
ジメチルマロニル-Tle-Clの0.1M溶液10  
mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のジフェニルメチルヒドロ  
キシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反  
応混合物を1時間攪拌し1-Pr<sub>2</sub>N Etで冷却した。3  
0分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー(エチルア  
セテート/ヘキサン=1:2)により固体状の2, 3-  
ジメチルマロニル-Tle-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>)  
(In)を得た。ヒドロキシサム酸(In)をさらにエチルア  
セテート/ヘキサン(99mg, 25%)からの再結晶  
化によって精製することもできる。TLC(エチルアセ  
テート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.50

39; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.  
10-7.35 (m, 10H, Ar-H), 6.78  
(s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 4.75 (s, 1H, CH  
CO), 1.94 (s, 6H, CCH<sub>3</sub>), 1.07  
(s, 9H, CH<sub>3</sub>). : C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; C, 71.  
41; H, 6.71; N, 6.66; 検出: C, 71.  
42; H, 6.65; N, 6.60  
【0072】  
【化22】

(15)

特開2002-88046

28

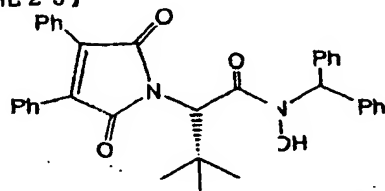


(1n)

【0073】ヒドロキサム酸 (1n) ; 2, 3-ジフェニルマロニル- $\text{N}(\text{OH})$  ( $\text{CHPh}_2$ ) の調製  
前記<Step 2と3>に従い、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の2, 3-ジフェニルマロニル- $\text{N}(\text{OH})$  ( $\text{CHPh}_2$ ) の0.1M溶液10mLに、室温の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の2, 3-ジフェニルマロニル- $\text{N}(\text{OH})$  ( $\text{CHPh}_2$ ) (1n) を得た。ヒドロキサム酸 (1n) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1,  $\text{FeCl}_3$ 染色)  $R_f=0.39$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.10-7.30 (m, 20H, Ar-H), 6.82 (s, 1H,  $\text{CHPh}_2$ ), 4.89 (s, 1H,  $\text{CHCO}$ ), 1.17 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ). :  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ ; C, 77.18; H, 5.92; N, 5.14; 検出: C, 77.15; H, 5.84; N, 5.07

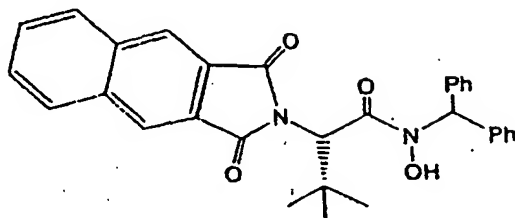
【0074】

【化23】



(1o)

30



(1p)

【0076】ヒドロキサム酸 (1q) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル- $\text{N}(\text{OH})$  ( $\text{CHPh}_2$ ) の調製  
前記<Step 2と3>に従い、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中のN-フタロイルアラニンの酸塩化物溶液10mLに、室温の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ で冷却した。30分後、抽出及

\* 【0075】ヒドロキサム酸 (1p) ; 2, 3-ナフタレンジカルボニル- $\text{N}(\text{OH})$  ( $\text{CHPh}_2$ ) の調製  
前記<Step 2と3>に従い、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の2, 3-ナフタレンジカルボニル- $\text{N}(\text{OH})$  ( $\text{CHPh}_2$ ) の0.1M溶液10mLに、室温の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中のジフェニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ で冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の2, 3-ナフタレンジカルボニル- $\text{N}(\text{OH})$  ( $\text{CHPh}_2$ ) (1p) を得た。ヒドロキサム酸 (1p) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1,  $\text{FeCl}_3$ 染色)  $R_f=0.39$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.37 (s, 2H, Ar-H), 8.17-8.20 (m, 2H, Ar-H), 7.74-7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.20-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.06 (s, 5H, Ar-H), 6.82 (s, 1H,  $\text{CHPh}_2$ ), 5.04 (s, 1H,  $\text{CHCO}$ ), 1.18 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ). 予想される分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ ; C, 75.59; H, 5.73; N, 5.69  
【0076】  
【化24】

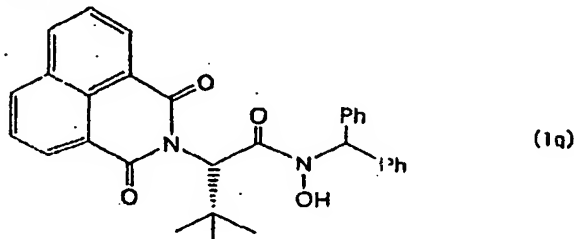
びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル- $\text{N}(\text{OH})$  ( $\text{CHPh}_2$ ) (1q) を得た。ヒドロキサム酸 (1q) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1,  $\text{FeCl}_3$ 染色)  $R_f=0.39$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.50 (b

29

r s, 2H, Ar-H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.82 (t, J=9.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.22-7.31 (m, 5H, Ar-H), 6.98-7.08 (m, 5H, Ar-H), 6.83 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 5.77 (s, 1H, CHCO), 1.18 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). : C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; C, 65.59; H, 5.73; N, 5.69

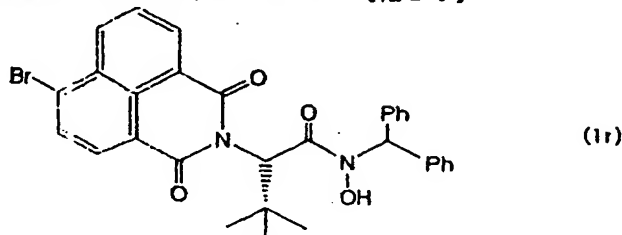
【0077】

【化25】



【0078】ヒドロキサム酸 (1r) : 4-ブromo-1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) の調製

前記<Step 2と3>に従い, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の4-ブromo-1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-Cl (0.1M溶液10mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のジブ\*



【0080】ヒドロキサム酸 (1s) : 9, 10-ジヒドロ-9, 10-エテノアントラセン-11, 12-ジカルボニル-Tle-N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) の調製

前記<Step 2と3>に従い, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の9, 10-ジヒドロ-9, 10-エテノアントラセン-11, 12-ジカルボニル-Tle-Cl (0.1M溶液10mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>内のジブニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し1-Pr<sub>2</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の9, 10

(16)

特開2002-88046

30

\*エニルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し1-Pr<sub>2</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の4-ブromo-1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) (1r) を得た。ヒドロキサム酸 (1r) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.50-8.66 (2ピーク, 2H, Ar-H), 8.34 (br s, 1H, Ar-H), 8.15 (d, J=8.4Hz, Ar-H), 7.94 (t, J=7.5Hz, Ar-H), 7.22-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.01-7.09 (m, 5H, Ar-H), 6.81 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 5.75 (s, 1H, CHCO), 1.18 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). : C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; C, 65.15; H, 4.76; N, 4.90; 検出: C, 65.12; H, 4.55; N, 4.73

【0079】

【化26】

-ジヒドロ-9, 10-エテノアントラセン-11, 12-ジカルボニル-Tle-N (OH) (CHPh<sub>2</sub>) (1s) を得た。ヒドロキサム酸 (1s) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01-7.46 (m, ?). : C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; C, 78.15; H, 5.67; N, 4.93

【0081】

【化27】

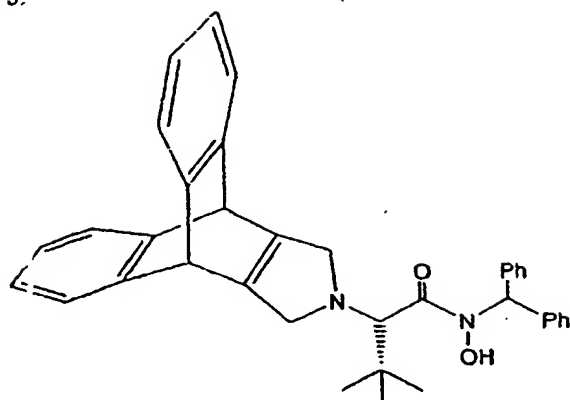


(17)

特開2002-88046

32

3.



(1s)

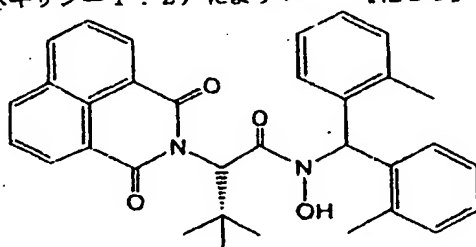
【0082】ヒドロキサム酸 (1i) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル-チン (OH) (CH (o-トリル)) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1, 8-ナフタレンジカルボニル-チン (OH) (CH (o-トリル)) の0.1M溶液10mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のビス (o-トリル) メチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し、i-Pr<sub>2</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により\*

\*固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル-チン (OH) (CH (o-トリル)) (1i) を得た。ヒドロキサム酸 (1i) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 76.13; H, 6.20; N, 5.38

【0083】

【化28】



(1i)

【0084】ヒドロキサム酸 (1u) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル-チン (OH) (CH (o-イソプロピルフェニル)) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1, 8-ナフタレンジカルボニル-チン (OH) (CH (o-イソプロピルフェニル)) の0.1M溶液10mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のビス (o-イソプロピルフェニル) メチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し、i-Pr<sub>2</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル-チン (OH) (CH (o-イソプロピルフェニル)) (1u) を得た。ヒドロキサム酸 (1u) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.59 (d, J=4.2Hz, 1H, Ar-H), 8.47 (d, J=7.2Hz, 1H, Ar-H), 8.41 (d, J=4.5Hz, 1H, Ar-

H), 8.38 (d, J=4.2Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (approx. q, J=7.5, 15.3Hz, 2H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, Ar-H), 7.34 (d, 1H, Ar-H), 7.23 (t, J=6.3, 2.1Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (t, J=6.9Hz, 1H, Ar-H), 6.98-7.02 (m, 2H, Ar-H及びCHAr), 6.86 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar-H), 6.58 (t, J=7.2Hz, 1H, Ar-H), 5.74 (s, 1H, CHCO), 3.20 (quintet, J=6.9Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.98 (quintet, J=6.9Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.26 (d, J=6.9Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.13-1.17 (m, 12H, CH<sub>3</sub>CH, CH<sub>3</sub>C), 0.06 (d, J=6.6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 0.88 (d, J=6.9Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), . . . C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.06; H, 6.99; N, 4.86; 検出: C, 76.99; H, 7.51; N, 4.65

特開 2002-88046

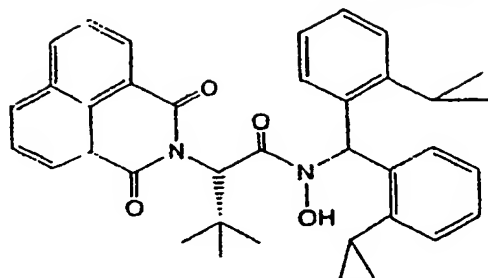
(18)

34

33

【0085】

\* \* 【化29】



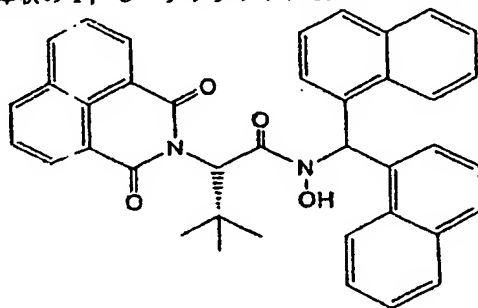
(1v)

【0086】ヒドロキサム酸 (1v) 1, 8-ナフタレンジカルボニル- $\text{Tle-N (OH)}$  ( $\text{CH (3, 5-ジ- (tert-ブチル) フェニル)}$ ) の調製  
 前記<Step 2と3>に従い、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の1, 8-ナフタレンジカルボニル- $\text{Tle-Cl}$ の0.1M溶液10mLに、室温の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中のビス (3, 5-ジ- (tert-ブチル) フェニル) メチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し1-Pr<sub>3</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の1, 8-ナフタレン※20

10※ジカルボニル- $\text{Tle-N (OH)}$  ( $\text{CH (3, 5-ジ- (tert-ブチル) フェニル)}$ ) (1v) を得た。ヒドロキサム酸 (1v) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1,  $\text{FeCl}_3$ 染色)  $R_f=0.39$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : C, 78.73; H, 8.43; N, 3.91; 検出:

【0087】

【化30】



(1w)

【0088】ヒドロキサム酸 (1w) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル- $\text{Tle-N (OH)}$  ( $\text{CH (ナフサー1-基)}$ ) の調製  
 前記<Step 2と3>に従い、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の1, 8-ナフタレンジカルボニル- $\text{Tle-Cl}$ の0.1M溶液10mLに、室温の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中のジ (ナフサー1-基) メチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌し1-Pr<sub>3</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル- $\text{Tle-N (OH)}$  ( $\text{CH (ナフサー1-基)}$ ) (1w) を得た。ヒドロキサム酸 (1w) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサ

ン=1:1,  $\text{FeCl}_3$ 染色)  $R_f=0.39$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.52 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H, Ar-H), 8.36 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H, Ar-H), 8.20 (s, 1H,  $\text{CHAr}_2$ ), 7.76-7.93 (m, 6H, Ar-H), 7.66 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, Ar-H), 7.36-7.50 (m, 5H, Ar-H), 7.03 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H, Ar-H), 6.91 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H, Ar-H), 5.84 (s, 1H,  $\text{CHCO}$ ), 1.20 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ )。予想される分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 79.03; H, 5.44; N, 4.73

【0089】

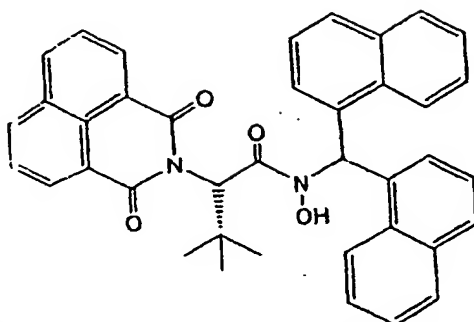
【化31】

特開 2002-88046

36

(19)

35



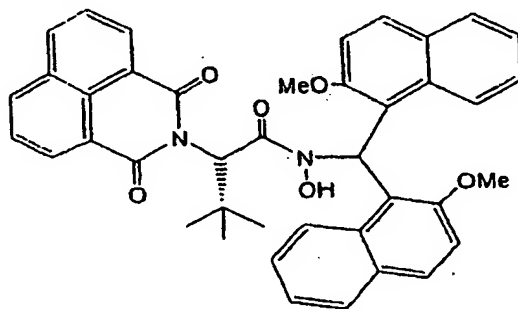
(1w)

【0090】ヒドロキサム酸 (1x) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N (OH) (CH (2-メトキシナフサ-1-基) フェニル) の調製  
前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-Clの0.1M溶液10mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のジフェニルメチルメチルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌しi-Pr<sub>3</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N (O\* 20

10\*H) (CH (2-メトキシナフサ-1-基) フェニル) (1x) を得た。ヒドロキサム酸 (1x) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: C, 75.44; H, 5.56; N, 4.29; 検出: C, 74.51; H, 5.49; N, 4.24

【0091】

【化32】



(1x)

【0092】ヒドロキサム酸 (1y) ; 1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N (OH) (フルオレニル) の調製

前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-Clの0.1M溶液10mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のフルオレニルヒドロキシルアミンの0.5M溶液を4.5mL添加した。反応混合物を1時間攪拌しi-Pr<sub>3</sub>NEtで冷却した。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エチルアセテート/ヘキサン=1:2) により固体状の1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N (OH) (フルオレニル) (1y) を得た。ヒドロキサム酸 (1y) をさらにエチルアセテート/ヘキサン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサン=1:1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0.39; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>

OD) δ 8.68 (br s, 2H, Ar-H), 8.50 (br s, 2H, Ar-H), 7.84 (br s, 2H, Ar-H), 7.66 (d, J=6.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (d, J=7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (d, J=7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.18 (t, J=6.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (t, J=7.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.67 (s, 1H, CHAr<sub>2</sub>), 5.75 (s, 1H, CHCO), 1.28 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). ; C, 75.90; H, 5.34; N, 5.71; 検出:

【0093】

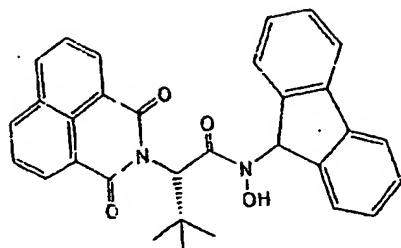
【化33】

特開2002-88046

38

(20)

37



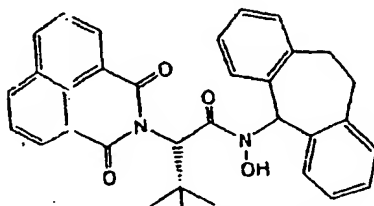
(11)

【0094】ヒドロキサム酸 (11) : 1, 8-ナフタレ  
ンジカルボニル-Tle-N(OH) (2, 2-エスレ  
ンジフェニルメチル) の調製  
前記<Step 2と3>に従い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1, 8  
-ナフタレンジカルボニル-Tle-Clの0. 1M溶  
液10mLに、室温のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のジフェニルメチル  
ヒドロキシラミンの0. 5M溶液を4. 5mL添加し  
た。反応混合物を1時間攪拌し、i-Pr<sub>3</sub>NEtで冷却し  
た。30分後、抽出及びカラムクロマトグラフィー (エ  
チルアセテート/ヘキサン=1: 2) により固体状の  
1, 8-ナフタレンジカルボニル-Tle-N(OH)  
(2, 2-エスレンジフェニルメチル) (11) を得た。  
ヒドロキサム酸 (11) をさらにエチルアセテート/ヘキ  
サン (99mg, 25%) からの再結晶化によって精製  
することもできる。TLC (エチルアセテート/ヘキサ  
ン=1: 1, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0. 39; <sup>1</sup>H NM  
R (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 42 (br s,  
2H, Ar-H), 8. 29 (d, J=8. 4Hz, 2\*

\*H, Ar-H), 7. 76 (t, J=7. 8Hz, 2  
H, Ar-H), 7. 50-7. 53 (m, 1H, Ar  
-H), 7. 45 (d, J=7. 5Hz, 1H, Ar  
-H), 7. 15 (dd, J=3. 3, 5. 7Hz, 2  
H, Ar-H), 7. 02-7. 07 (m, 2H, Ar  
-H), 6. 98 (td, J=1. 5, 7. 5Hz, 1  
H, Ar-H), 6. 85-6. 87 (2ピークが重な  
り合った, 2H, Ar-H及びCHAr<sub>2</sub>), 5. 56  
(s, 1H, CHCO), 3. 20 (dd, J=9.  
3, 15. 0Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2. 70 (dd  
d, J=2. 4, 9. 6, 15. 3Hz, 1H, C  
H<sub>2</sub>), 2. 52 (ddd, J=2. 4, 9. 3, 1  
5. 0Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1. 17 (s, 9H, C  
H<sub>3</sub>)。予想される分析: C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; C, 76.  
43; H, 5. 53; N, 5. 40; 検出: C, 75.  
16; H, 5. 94; N, 5. 32

【0095】

【化34】



(12)

【0096】実施例3 (ヒドロキシラミンの合成; 方  
法1)

ヒドロキサム酸の合成に用いるヒドロキシラミンを以  
下の反応式により合成した。

<Step 1>三口フラスコにジムロート冷却管と滴  
下ロートと三方コックを取り付け、十分乾燥させ不活性  
ガス雰囲気下とし、剤状マグネシウム (Mg) とマグネ  
シウムが浸漬する程度のTHFを入れた。滴下ロートに  
アリールハライド[7]のTHF溶液を入れ、滴下ロート  
からこの溶液のだいたい1割程度の量の溶液を加えた。  
しばらく攪拌を行っているとき反応器が発熱してくるこ  
とにより反応が開始したことを確認し、残りのアリール  
ハライドのTHF溶液をゆっくりと滴下し、全て滴下し

終わったら反応温度を60℃に昇温して数時間攪拌を続  
けて反応を完結させた。反応溶液を室温ぐらいまで冷却  
し、過酸エチル (HCOOE1) をゆっくりと添加し  
た。再び反応温度を60℃まで昇温し6時間攪拌を行っ  
た後、室温に冷却して、反応混合物を塩化アンモニウム  
飽和水溶液に流し込み、ジエチルエーテルで3回抽出を  
行い、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させる。溶液をロ  
ーリーエバポレーターで濃縮し、ヘキサンを加えるこ  
とにより固体を析出させ、アルコール[8]の粗生成物を  
得た。収率は~100%であった。

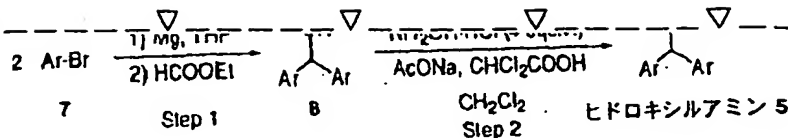
【0097】

【化35】

(21)

特開2002-88046

40



【0098】<Step 2> ジクロロメタンに酢酸ナトリウム (AcONa) (656mg, 2mmol) とジクロロ酢酸 (CHCl<sub>2</sub>COOH) (2.0mL, 2.4mmol) を加え、溶液になるまで室温で攪拌する。この溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 (NH<sub>2</sub>OH·HCl) (556mg, 8mmol) を加え、1時間室温で攪拌し、得られた白色懸濁液にアルコール[8]のジクロロメタン溶液を添加した。反応時間はアルコールの種類により異なり、反応が平衡に達するまでに早いものは2時間、長いものでは数日要した。反応溶液に氷を加え続いて炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加えて反応溶液を中和した。これを分液ロートに流し込み、ジクロロメタンを使って3回抽出操作を行い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターを使って溶液を濃縮し、ヘキサンを加えることにより結晶を析出させた。結晶がうまく析出しない場合は一度カラムクロマトグラフィーをかけ、精製することにより析出させた。ヒドロキシルアミン[5]が粗生成物として収率~50%で得られた。

【0099】ビス (0-トリル) メチルヒドロキシルアミン: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.16-7.21 (m, 6H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, CHN), 5.20 (br s, 2H, NHOH, D<sub>2</sub>Oエクステンジ)

【0075】ビス (2-イソプロピルフェニル) メチルヒドロキシルアミン: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.35 (m, 6H, Ar-H), 7.16 (td, J=7.8, 1.5Hz, 2H, Ar-H), 5.87 (s, 3H, CHN), 3.20-3.32 (m, J=6.1Hz, 2H, CHCH<sub>3</sub>), 1.04 (d, J=6.9Hz, 6H, CH<sub>3</sub>)

【0100】ビス (3,5-ジ-tert-ブチルフェニル) メチルヒドロキシルアミン: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (t, J=1.5Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (d, J=1.5Hz, 4H, Ar-H), 5.22 (s, 1H, CHN), J. \*

\* 30 (s, 12H, CH<sub>3</sub>)

【0101】ジ (ナフサ-1-yl) メチルヒドロキシルアミン: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13-8.17 (m, 2H, Ar-H), 7.88-7.95 (m, 3H, Ar-H), 7.82 (d, J=7.8Hz, 2H, Ar-H), 7.58 (d, J=7.2Hz, 2H, Ar-H), 7.41-7.53 (m, 5H, Ar-H), 6.83 (s, 1H, CHN)

【0102】ビス (2-メトキシナフサ-1-yl) メチルヒドロキシルアミン: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, J=8.7Hz, 2H, Ar-H), 7.76 (t, J=9.0Hz, 4H, Ar-H), 7.37 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.5Hz, 2H, Ar-H), 7.26-7.32 (m, 4H, Ar-H), 6.95 (s, 1H, CHN), 5.45 (br s, 2H, NHOH), 3.80 (s, 6H, CH<sub>3</sub>)

【0103】2,2'-エチレンジフェニルヒドロキシルアミン: <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, J=7.2Hz, 2H, Ar-H), 7.14-7.25 (m, 6H, Ar-H), 5.38 (br s, 1H), 5.08 (s, 1H, CHN), 4.45 (br s, 1H), 3.67-3.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.84-2.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)

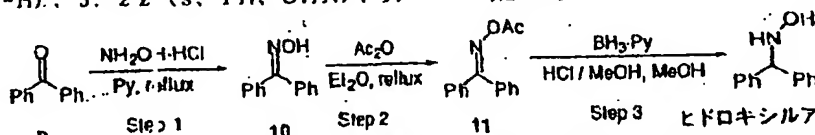
【0104】実施例4 (ヒドロキシルアミンの合成; 方法2)

ヒドロキサム酸の合成に用いるヒドロキシルアミンを以下の反応式により合成した。

<Step 1> 反応容器にケトン[9]とヒドロキシルアミン塩酸塩とピリジンを加え攪拌し、反応が終了した後に室温まで冷却し、反応混合物を冷水に流し込み白色の沈殿を濾過・分離して白色固体のオキシム[10]を収率~100%で得た。

【0105】

【化36】



【0106】<Step 1> オキシム[10]と酢酸無水物とエーテルを混合し、時間経流し、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に流し込み、エーテルで3回抽出操作を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶

媒を留去することにより白色の固体を得て、これをエーテルから再結晶することにより、O-アセチルオキシム[11]が収率85%で得られた。

【0107】<Step 3> O-アセチルオキシム

41

[11]をメタノールに溶解させ、ボラン-ピリジンコンプレックス (BH<sub>3</sub>・Py) を添加し、反応容器を氷水に浸漬・冷却し、そこへ塩酸のメタノール溶液を滴下した。滴下終了後さらにその温度で、5分間攪拌した後、氷水の浸漬槽から取り出し、自然に室温まで昇温するまで反応を継続した。泡がでなくなったら反応液を0℃に冷却し、炭酸ナトリウム水溶液を用いて中和した後、分液ロートに流し込み、ジクロロメタンで3回抽出操作を行い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーターで留去した後、反応混合物をカラ

(22)

特開2002-88046

42

\*ミン[5]を収率88%で得た。

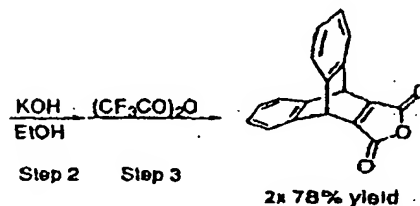
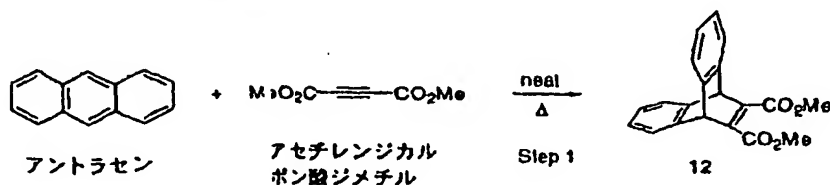
【0108】実施例5 (カルボン酸無水物の合成)

ヒドロキサム酸の合成に用いるカルボン酸を以下の反応式により合成した。

<Step 1> アントラセンとアセチレンジカルボン酸ジメチルをニートで混合し、発熱が終わってからゆっくりと温度を上昇させていき反応を完結させ、反応混合物を室温までに冷却し、析出してくる固体[12]を濾過した。

【0109】

【化37】



【0110】<Step 2と3> Diels-Alder付加体[12]をエタノールに溶解させ、12N水酸化カリウム水溶液を注意しながら加え、数時間攪拌した後、分液ロートに流し込み、1N塩酸で酸性にし、エーテルで抽出操作を行った。有機層の溶媒を留去することによりジカルボン酸を粗生成物として得た。得られたジカルボン酸をジクロロメタンに溶解させ、そこへトリフルオロ酢酸無水物を加え、数時間攪拌した。揮発性の化合物をアスピレーターにより留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーを用いることにより精製して生成物[2x]を全収率で78%で得た。

【0111】実施例5 [ペプチドを主骨格とする光学活性ヒドロキサム酸の合成]

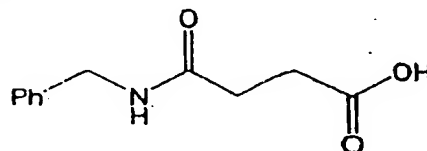
ペプチドを主骨格とする光学活性ヒドロキサム酸を以下の手順で調製した。

(N-ベンジルコハク酸アミドの調製) テトラヒドロフラン (THF) (80mL) における攪拌したコハク酸無水物の溶液 (4.0g, 4.0mmol) にベンジルアミンを4.5mL (4.4g, 4.1mmol) 添加した。約5分後、白い沈殿物が生じた。反応混合物を0℃まで冷却し濾過して白い固体のN-ベンジルコハク酸アミド (5.74g, 69%) を得た。TLC (エチルアセート/ヘキサン=4:1) R<sub>f</sub>=0.11; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26-7.38 (m, 5H, Ar-H), 5.98 (br s, 1H, NH), 4.47 (d, J=5.7Hz, 2H, CH<sub>2</sub>P), 2.73-2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.54-2.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

2.54-2.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

【0112】

【化38】

【0113】 (PhCH<sub>2</sub>NH-Suc-Gly) の調製

攪拌したN-ベンジルコハク酸アミドの懸濁液 (414mg, 2mmol) 及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4mL) 内のGly-O-t-Bu·HClに (369mg, 2.2mmol) に0.24mLのN-メチルモルフォリン (23mg, 2.2mmol) を室温で添加すると反応混合物は透明な溶液になった。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 内のジクロロヘキシルカルボジイミド (DCC) (454mg, 2.2mmol) 溶液を添加し、12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過水を水に注ぎCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と一緒に抽出した。その結果生じた固体をトルエンで乾燥し、粗い白い固体PhCH<sub>2</sub>NH-Suc-Gly-O-t-Buを得て、これをそのまま次の反応に使用した。TLC (クロロフォルム/メタノール/酢酸=90:8:2) R<sub>f</sub>=0.59; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-7.35 (m, 5H, Ar-H), 6.32 (br s, 1H, NH), 6.21 (br s, 1H, NH), 4.45 (d, J=7.2Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 3.90 (d, J=7.2Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO)

(23)

特開2002-88046

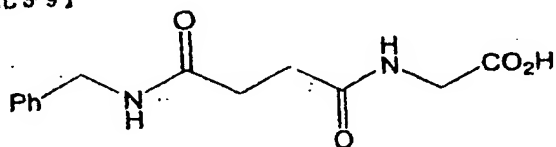
43

H, CH<sub>2</sub>Ph), 2. 54-2. 64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1. 47 (s, 9H, CH<sub>3</sub>)

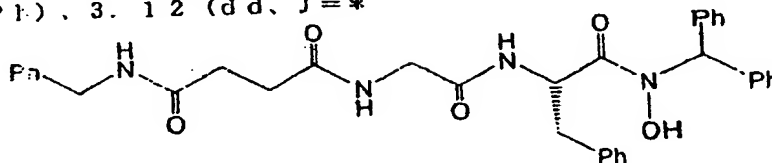
【0114】上記PhCH<sub>2</sub>NH-Suc-Gly-O-t-Buに2mLのトリフルオロ酢酸を添加した。12時間攪拌した後、揮発性液体を減圧下で取り除き残留物を乾燥させた。ジエチルエーテルを添加して固化し、次式で示すPhCH<sub>2</sub>NH-Suc-Gly (500mg, 95%)を得た。TLC (クロロフォルム/メタノール/酢酸=90:8:2) R<sub>f</sub>=0. 23; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 34 (t, J=6H, 1H, NH), 7. 21-7. 32 (m, 5H, Ar-H), 4. 24 (d, J=6. 3Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3. 72 (d, J=6. 3Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2. 38 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

【0115】

【化39】



【0116】[Phe-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>)]の調製 EtOH (20mL) 中で攪拌したPh<Phe-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>)の溶液1g (953mg, 2mmol) に97μL (100mg, 2mmol) のヒドラジン-水化物を0℃で添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌後、更にヒドラジン-水化物 (97μL, 2mmol) を添加し7時間攪拌した。反応混合物の揮発性溶剤を減圧下で取り除き、残留物をカラムクロマトグラフィでシリカゲル60エキストラ精製 (アセトン/ヘキサン=1:2) 上で精製して、白い固体 (492mg, 7.1%) のPhe-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>)を得た。TLC (アセトン/ヘキサン=1:2, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0. 10; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 26-7. 32 (m, 15H, Ar-H), 7. 13-7. 17 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 7. 04 (s, 1H, CHPh), 3. 89 (br s, 1H, CHCO), 3. 27 (dd, J=6. 6, 14. 4Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3. 12 (dd, J=\*



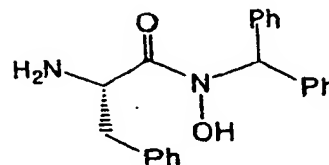
【0120】実施例6 (不斉エポキシ化反応; 反応1) 光学活性ヒドロキサム酸を用いて、バナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応を以下の反応式により行った。反応容器にトルエン (4. 2mL) とヒドロキサム酸1g (0. 0mg, 0. 063mmol) を加え、必要に応じて加熱し、溶解させた。この

44

\* 4. 8, 14. 4Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph)

【0117】

【化40】



【0118】[PhCH<sub>2</sub>NH-Suc-Gly-Phe-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>)]の調製

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 内のDCC溶液 (2. 27mg, 1. 1mmol) を、PhCH<sub>2</sub>NH-Suc-Gly (264mg, 1mmol) 及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 内のPhe-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>) (340mg, 1mmol) の攪拌した懸濁液に添加した。攪拌して28時間後、反応混合物を濾過し、濾過水の溶剤を減圧下で蒸発させた。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を残留物に添加して濾過によって取り除いた白い固体を沈殿させた。濾過水の溶剤を減圧下で取り除いた。残留物をシリカゲル60エキストラピュア上のカラムクロマトグラフィ (THF/ヘキサン=1:1) で精製し、次式で示すヒドロキサム酸PhCH<sub>2</sub>NH-Suc-Gly-Phe-N(OH)(CHPh<sub>2</sub>) (481mg, 81%)を得た。TLC (アセトン/ヘキサン=1:2, FeCl<sub>3</sub>染色) R<sub>f</sub>=0. 09; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10. 02 (s, 1H, OH), 8. 35 (t, J=6. 0Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 8. 06 (t, J=6. 0Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 8. 02 (t, J=8. 7Hz, 1H, NHCH), 7. 14-7. 36 (m, 20H, Ar-H), 6. 71 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 5. 16 (dt, J=3. 0, 8. 4Hz, CHCH<sub>2</sub>), 4. 23 (d, J=5. 7Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>NH), 3. 64 (dq, J=5. 7, 19. 5Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH), 3. 10 (dd, J=3. 0, 13. 5Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>NH), 2. 36 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

【0119】

【化41】

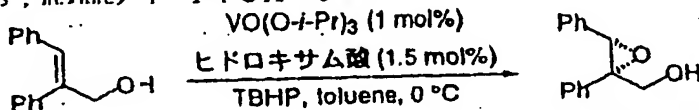
溶解液にトリイソプロポキシバナジルVO (O-i-P)<sub>3</sub> (0. 042mmol) を加え、室温で1時間攪拌し、反応溶液を0℃まで冷却した後、78%tert-ブチル過酸化水素化物 (TBHP) (0. 73mL, 6. 3mmol) とアリルアルコール (883mg, 4. 2mmol) を加え、そのままの温度で攪拌を続

(24)

特開 2002-88046

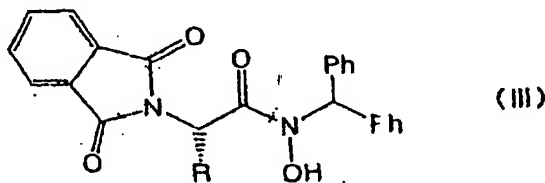
45

反応が終了したことを確認し、その後、反応溶液に、硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、1時間攪拌し、ゆくりと室温まで昇温し、分液ロートに流し込んだ。エテルで抽出操作を3回繰り返して、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ここで少量の反応溶液を採取し、シリゲルのショートカラムにかけて、光学純度の決定用の液を調製した。光学純度はHPLCを用いて決定した。HPLC; column, AS; hexane/1-PrOH=9\*



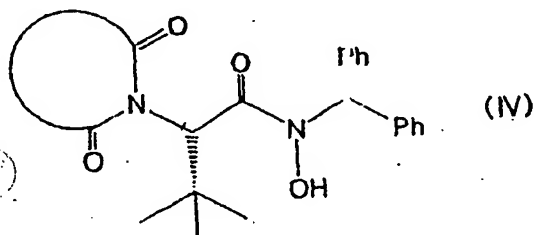
0122】上記不斉化エポキシ反応において、ヒドロキサム酸として、ヒドロキサム酸(1g)を用いるとエポキシアルコール(91%; 62% ee)が得られ、前記実施例5記載のペプチドベースのヒドロキサム酸を用いるとエポキシアルコール(95%; 11% ee)が得られた。また、次式(III)に示されるヒドロキサム酸においてアミノ酸部分(R部分)を種々変化した。前記ヒドロキサム酸(1a)~(1j)を用いた場合の結果を図1に示す。図1の結果から、R部分がtert-ブチル基のヒドロキサム酸(1f)を用いた場合がエナンチオ選択性に優れていることがわかった。

【0123】  
【化43】



【0124】そこで、次式(IV)に示されるヒドロキサム酸においてアミノ酸の窒素上の保護基部分を種々変化した。前記ヒドロキサム酸(1f)及び(1k)~(1s)を用いた場合の結果を図2に示す。図2の結果から、前記保護基部分が1,8-ナフタレンジカルボニル基のヒドロキサム酸(1q)を用いた場合がエナンチオ選択性に優れていることがわかった。

【0125】  
【化44】

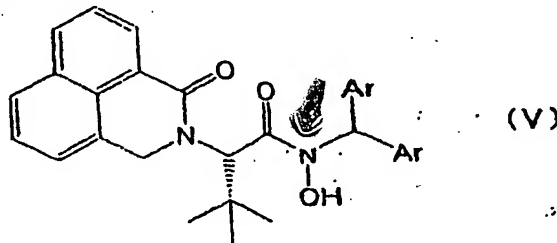


46

\* / 1; flow rate=0.2 ml/min; 220 nm; 40 min, 44 min)。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1:2)で精製してエポキシアルコールを得た。また、収率は単離収率で示した。  
【0121】  
【化42】

【0126】続いて、次式(V)に示されるヒドロキサム酸においてヒドロキシルアミン部分を種々変化した。前記ヒドロキサム酸(1q)及び(1i)~(1z)を用いた場合の結果を図3に示す。図3の結果から、前記ヒドロキシルアミン部分がジ(ナフト-1-イル)メチル基のヒドロキサム酸(1w)を用いた場合がエナンチオ選択性に優れていることがわかった。すなわち前記式(1i)で表されるヒドロキサム酸(1w)を用いるとエポキシアルコール(96%; 95% ee)が得られることがわかった。

【0127】  
【化45】



30

【0128】実施例7(不斉エポキシ化反応; 反応2) 光学活性ヒドロキサム酸を用いて、バナジウム触媒を用いるアルコールの不斉エポキシ化反応を以下の反応式により行った。反応は上記A-6と同一条件で行った。光学純度の決定は生成物のエポキシアルコールを単離した後、それぞれの基質に従ってHPLCあるいはGLCを用いて決定した。

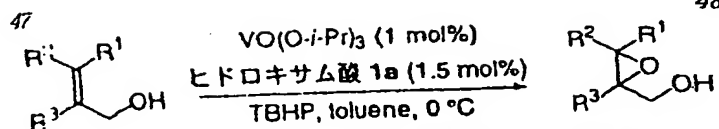
【0129】  
【化46】

40



(25)

特開2002-88046



## 【0130】

【発明の効果】本発明の新規光学活性ヒドロキサム酸配位子は、アミノ酸（光学活性化合物）、アミノ酸の窒素上の保護基（イミド型の保護基）、そしてヒドロキシルアミン部分の三部分から構成され、それぞれを種々変化させることにより、多数の類似した配位子を合成することが可能である。アミノ酸と保護基は市販されているものが多数あり、入手が容易であるという利点がある。また、配位子を合成する経路は二経路と非常に短く、実用的である。また、本発明の光学活性ヒドロキサム酸配位子を用いて、バナジウム触媒を用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応を行うと、最高で95% eeの高い選択性を達成することが可能となり、本発明の光学活性ヒドロキサム酸配位子を用いる不斉エポキシ化反応は、高い触媒活性と選択性、非ハロゲン系溶媒の利用、操作上

の簡便さという特徴を有している。また、バナジウム濃度は基質に対して0.001~0.01当量の使用で高い選択性が達成できる。

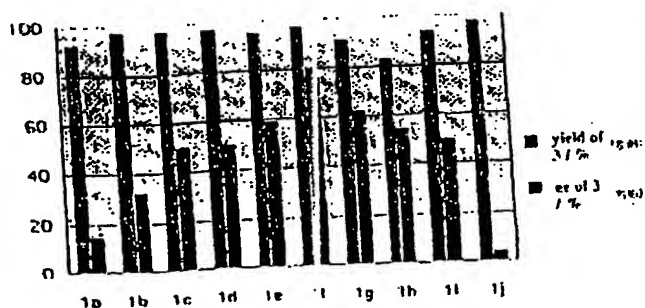
## 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のアミノ酸部分を種々変化した各種ヒドロキサム酸を用いた場合のエポキシアルコールの収率とエナンチオ選択率の結果を示す図である。

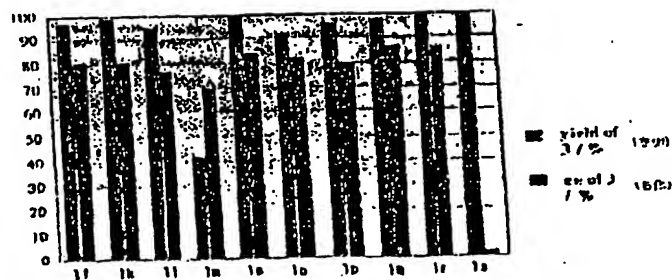
【図2】本発明のアミノ酸の窒素上の保護基部分を種々変化した各種ヒドロキサム酸を用いた場合のエポキシアルコールの収率とエナンチオ選択率の結果を示す図である。

【図3】本発明のヒドロキシルアミン部分を種々変化した各種ヒドロキサム酸を用いた場合のエポキシアルコールの収率とエナンチオ選択率の結果を示す図である。

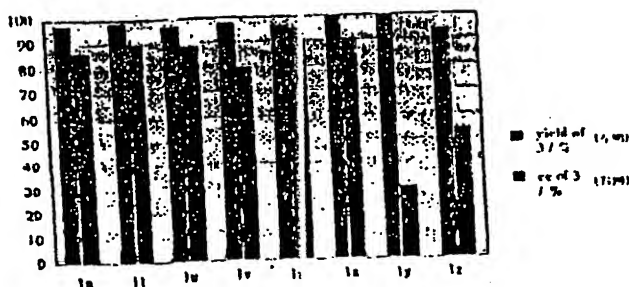
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.

C 07 D 303/14

// C 07 B 61/00

C 07 M 9/00

識別記号

3 0 0

F I

C 07 D 303/14

C 07 B 61/00

C 07 M 9/00

テーマコード(参考)

3 0 0

(26)

特開 2002-88046

発明者 大石 理貴  
愛知県名古屋市昭和区前山町2-28 レジ  
デンス前山2F

Fターム(参考) 4C034 CG08  
4C048 XX02 XX05  
4G069 AA06 BA27A BA27B BC54A  
BC54B CB07 CB73 DA02  
4H006 AA01 AA02 AA03 AB40 AB81  
AC52 AC59 AC81 BA51  
4H039 CA63 CC40

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**